AMEA-nın Xəbərləri (biologiya və tibb elmləri), cild 69, №1, səh. 115-121 (2014)

Yenidoğulan Körpələrdə İnterleykin-1 Geninin Polimorfizminin Perinatal İnfeksiyalarla Əlaqəsinin Öyrənilməsi

N.C.Rəhimova

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nəzirliyi K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu, Bəsti Bağırova 15, Bakı AZ1065, Azərbaycan; E-mail: rahimova_nailya@mail.ru

Tədqiqat işi yenidoğulan sağlam və xəstə körpələrdə interleykin-1 geninin müxtəlif pozisiyalarındakı polimorfizmlər ilə perinatal infeksiyalar arasında əlaqələrin mövcudluğunu araşdırmaq məqsədilə yerinə yetirilmişdir. Yenidoğulanlarda (78 körpə) IL-1β zülalının miqdarının etioloji amillərdən asılılığının öyrənilməsi göstərmişdir ki, sitomeqalovirus infeksiyası ilə müqayisədə bu zülalın ən yüksək qatılığı qarışıq və bakterial infeksiyalara yoluxma hallarında qeydə alınır. *IL-1* gen ailəsində tək nukleotid əvəzolunmaları ilə əlaqəli polimorfizmləri aşkar etmək məqsədilə *IL-1α, IL-1β* və *IL-1RA* tənzimləyici genlərinin, uyğun olaraq, -889 və +4845; -511, -31 və +3954, +2018 mövqelərində nukleotid ardıcıllıqları təyin olunmuşdur. Tədqiqat nəticəsində məlum olmuşdur ki, *IL-1* geninin promotor sahəsinin -511 mövqeyi istisna olmaqla, öyrənilən digər pozisiyalarının polimorfizmləri ilə perinatal infeksiyalar arasında statistik cəhətdən etibarlı asılılıq mövcud deyildir. *IL-1β* geninin promotor nahiyyəsinin - 511 mövqeyində isə C allelinin tezliyi xəstə körpələrdə sağlam körpələrdən əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur. Alınan nəticələrə əsaslanaraq güman etmək olar ki, *IL-1β* geninin promotor sahəsinin -511 mövqeyində tək nukleotid əvəzolunması ilə əlaqəli polimorfizmin mövcudluğu perinatal infeksiyaların formalaşması və inkişafına təsir göstərir, həmçinin infeksion xəstəliklərə yoluxma riskini dəfələrlə artırır.

Açar sözlər: *yenidoğulanlar, perinatal infeksiyalar, interleykin-1 geninin polimorfizmləri.*

GİRİŞ

Ana və körpələrin xəstəliklərə yoluxması və ölümü ilə əlaqəli infeksion patologiya perinatalogiyanın aktual problemi olaraq qalmaqdadır (Долгих Т.И., 2012, Шабалов Н.Н., 2012). Son illərin tədqiqatları sitokinlərin bir çox yoluxucu xəstəliklərin qarşısının alınmasında mühüm rola malik olduğunu göstərmişdir (Гончарова И.А., 2006, Долгих Т.И., 2011, Simbirsev A.S., 2005). İnterleykin-1 sitokin qrupuna aid olub, monosit, makrofaq və epiteli hüceyrələrində mikrob həmləsi zamanı meydana çıxan iltihab proseslərində və immunitetin zəifləməsi hallarında fəaliyyətə başlayır. *IL-1α*, *IL-1β* və *IL-1RA* genləri interleykin-1 gen ailəsinə mənsub olub, eyni bir klaster daxilində, ikinci xromosom üzərində lokallaşmışlar. Bu gen klasterində yerləşən xüsusi lokuslar interleykin-1 zülalını kodlaşdırır. *IL-1* geninin daxilində və ətrafında çoxlu sayda tək nukleotid polimorfizmləri (SNP - single nucleotide polymorphism) aşkar edilmişdir. *IL-1RN* geninin ikinci intronunda 86 nukleotiddən ibarət, bir təkrarlı (VNTR-variabel number tandem repeat) universal allel mövcuddur. *IL-1β* geni +3954 mövqeyi və promortor sahəsinin -511, -31 pozisiyalarının tək nukleotid polimorfizmləri ilə seçilir. *IL-1α* geni isə +4845 və promotor sahəsinin -899 mövqelərinin tək nukleotid polimorfizmləri nəticəsində meydana çıxmış 4 fərqli allelin mövcudluğu ilə səciyyələnir. Bu polimorfizmlər *IL-1* zülalının ekspressiyasının tənzimlənməsində mühüm rol oynayır. Bu genlərin polimorf mövqelərinin bir çox xəstəliklər, o cümlədən yoluxucu, ürək-damar, tənəffüs və bəzi şiş xəstəlikləri ilə əlaqələndiyi aşkar edilmişdir (Мироненко М.М., 2011, Рабсон А., 2006, Hallman M., 2012). Bir sıra tədqiqatlar nəticəsində orqanizmin bəzi xəstəliklərə yoluxma intensivliyinin, onlara qarşı həssaslıq və davamlılığının *IL-1* geninin polimorf hissələri ilə əlaqələndiyi müəyyən edilmişdir ki, bu da öz növbəsində yenidoğulan körpələrdə infeksion xəstəliklərlə *IL-1* geninin tək nukleotid polimorfizmləri arasında əlaqələrin araşdırılmasına zəmin yaradır (Kang Y.A., 2009, Sata F. et al., 2009). İnsan genomunda tək nukleotid polimorfizminə (SNP) 1000 n.c.-dən (nukleotid cütü) birində rast gəlindiyindən, hər bir fərd digərindən 3 mln. n.c.-yə görə fərqlənə bilir. SNP-lərin çoxu genlərin kodlaşdırmayan sahələrində yayıldığından, funksional cəhətdən inertdir. Lakin onlardan bəziləri genlərin kodlaşdırıcı sahələrində yerləşərək, müxtəlif xəstəliklərin əmələ gəlmə təhlükəsini xeyli artıra bilir (Макконки Э., 2008).

İnterleykin-1 geninin insan orqanizmindəki mühüm rolunu nəzərə alaraq, bu gendə baş verən tək nukleotid əvəzolunmaları nəticəsində meydana çıxan polimorfizmlər ilə perinatal infeksiyalar arasında mövcud olan əlaqələrin aşkarlanması məq-

sədilə cari tədqiqat işində infeksiyalı yenidoğu lanlarda və sağlam körpələrdə interleykin-1 geninin polimorfizmləri öyrənilmişdir.

MATERİAL VƏ METODLAR

Aparılan tədqiqatda 78 yenidoğulan körpə müayinəyə cəlb edilmiş, onlardan 63-ü müxtəlif mənşəli infeksion xəstəliklərə yoluxmuş, digər 15 nəfəri isə sağlam olmaqla, nəzarət (kontrol) qrupunu təşkil etmişdir. Alınan nəticələrə əsaslanaraq və hestasiya yaşını nəzərə alaraq, yenidoğulanlar müvafiq qruplara ayrılmışlar: I qrupu sitomeqalovirus infeksiyalı (SMVİ) 27 yenidoğulan, II qrupu qarışıq infeksiyalı (SMVİ+herpes virus, SMVİ+toksoplazmoz) 20 yenidoğulan təşkil etmişdir. III qrupa bakterial infeksiyalı 16 yenidoğulan daxil edilmişdir ki, onlardan 7-də sepsis, 9-da bakterial infeksiya mənşəli iltihab prosesi (pnevmoniya, omfalit, konyuktivit, piodermiya, otit) müəyyən edilmişdir.

Müayinəyə cəlb edilən xəstə körpələrin 37 nəfəri vaxtında doğulan, 26-sı isə vaxtından qabaq doğulan olmuşdur. Vaxtında doğulan körpələrin hestasiya yaşı 38,5±0,2 həftə, az bədən kütləli (AK) vaxtından qabaq doğulanlarda-33,6±0,3 həftə, çox az kütləli (ÇAK) yenidoğulanlarda - 29,6±0,4 həftə, ekstremal az kütləli yenidoğulanlarda (EAKY) - 26,3±0,5 həftə olmuşdur. Eyni zamanda vaxtında doğulan körpələrin bədən kütləsi 3135±107 q, AK vaxtından qabaq doğulanlarda 1948±42 q, ÇAK yenidoğulanlarda 1326±22 q, EAKY-da isə 800 ±69 q olmuşdur.

Müayinə olunan yenidoğulanlardan qan zərdabı nümunələri, 0,5-1 ml həcmdə olmaqla, həyatlarının 3-5-ci günlərində götürülmüş və -20ºC-də saxlanılmışdır. *IL-1β* zülalının miqdarının təyini üçün standart immunoferment analizi üsulundan və "Vektor–Best" (Novosibirsk istehsalı) test (analizator «Sirio» İtaliya) sistemlərindən istifadə olunmuşdur**.**

Cari tədqiqat işində eyni zamanda *IL-1* geninin polimorfizmləri ilə perinatal infeksiyalar arasındakı əlaqələrin öyrənilməsi məqsədilə yenidoğulan 50 xəstə və 76 sağlam körpə də müayinə edilmişdir. Hər bir körpədən 5 ml qan alınaraq, 5 ml 0.5 M EDTA (ethylendiaminetetraacetic acid –etilendiamintetraasetat turşusu) məhlulu (pH=8.0) ilə qarışdırılmış və -20°C-də saxlanılmışdır. DNT "Salting out" protokolu əsasında ekstraksiya olunmuş, miqdarı spektrofotometrdə OD 260/280 dalğa uzunluğunda yoxlanılmış və bütün nümunələrdə bu nisbətin qiyməti 1.7-1.9 arasında olmuşdur. Cari tədqiqatda *IL-1α* geninin +4845 mövqeyinin G/T və promotor nahiyyəsinin -889 mövqeyinin C/T, *IL-1β* geninin +3954 və promotor rayonunun -31, -511 mövqelərinin C/T və *IL-1RA* geninin +2018 mövqeyinin C/T polimorfizmi PZR (polimeraza zəncirvari reaksiyası) vasitəsilə öyrənilmişdir. PZR zamanı bir nümunə üçün tələb olunan 25 µl qarışıq 20-50 nq DNT, 1x PZR bufer, 0.2 mmol/l $MgCl_2$, 100 µmol/l hər bir dNTP-dən, 0.1 µmol/L praymer və 1 U *Taq-polimeraza*-dan ibarət olmuşdur. Amplifikator aparatında (Gene Amp 9700 Applied Biosystems thermocycler) polimeraza zəncirvari reaksiyasının tsiklləri aşağıdakı ardıcıllıqla yerinə yetirilmişdir: DNT 5 dəq. Müddətində 94°C temperaturda denaturasiya edilmiş, 3 mərhələdən - 30 san. 94°C, 30 san. 60°C və 1 dəq. 72°C – ibarət 45 tsikl ardıcıl icra olunmuş və reaksiya 7 dəq. müddətində 72°C temperaturda inkubasiya ilə tamamlanmışdır. PZR məhsulunun analizi məqsədilə 1.5%-li aqaroza gellərindən istifadə edilmişdir. Gellərin şəkilləri BioRad GelDoc aparatı vasitəsilə çəkilmişdir. İki qrupda: yenidoğulan xəstə və sağlam körpələrin populyasiyalarında *IL-1* geninin tədqiq olunan mövqeləri üzrə allel və genotip tezlikləri hesablanmışdır. İki qrupa məxsus genom fraqmentləri arasında müşahidə olunmuş fərqin statistik cəhətdən etibarlılığını təsdiqləmək məqsədilə SPSS-16 kompüter proqramından istifadə yolu ilə χ^2 testi yerinə yetirilmişdir. Etibarlılığın 0.05-dən aşağı səviyyəsi müsbət nəticə kimi qiymətləndirilmişdir.

NƏTİCƏLƏR VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Son illərdə aparılmış tədqiqatların nəticələri göstərmişdir ki, sitokinlərin müxtəlif polimorfizmləri bir çox xəstəliklərin, o cümlədən yoluxucu xəstəliklərin meydana çıxması ilə nəticələnir. Genlərin tənzimləyici və ya struktur sahələrində baş verən polimorfizmlər onların ekspressiya məhsullarının, hətta immunoloji reaksiyalara aid genlərin məhsulunun dəyişməsinə səbəb ola bilər.

Yenidoğulanlarda əsas kliniki sindromlar arasında nevroloji pozulmalar, tənəffüsün pozulması sindromu və sarılıq üstünlük təşkil edir.

Nəzarət qrupu ilə müqayisədə SMVİ-lı, vaxtında doğulan körpələrdə *IL-1β* zülalının miqdarı 2 dəfə, vaxtından qabaq doğulanlarda isə 1,4 dəfə yüksək olmuşdur. Qarışıq infeksiyalı, vaxtında doğulan və vaxtından qabaq doğulan körpələrdə *IL-1β* zülalının miqdarı nəzarət qrupu ilə müqayisədə 2,8 dəfə yüksək olmuşdur. Bakterial infeksiyalara yoluxmuş yenidoğulanlarda *IL-1β* zülalının miqdarı daha yüksək səviyyəyə çatmışdır (nəzarət qrupu ilə müqayisədə 4,7 və 3,2 dəfə artıq olmuşdur).

Beləliklə, müxtəlif infeksiyalı yenidoğulanlarda xəstəliyin etiologiyasından asılı olaraq, *IL-1β* zülalının miqdarının öyrənilməsi göstərmişdir ki, onun ən yüksək qatılığı monositomeqalovirus

infeksiyası ilə müqayisədə qarışıq və bakterial infeksiyalara yoluxma hallarında müşahidə olunur.

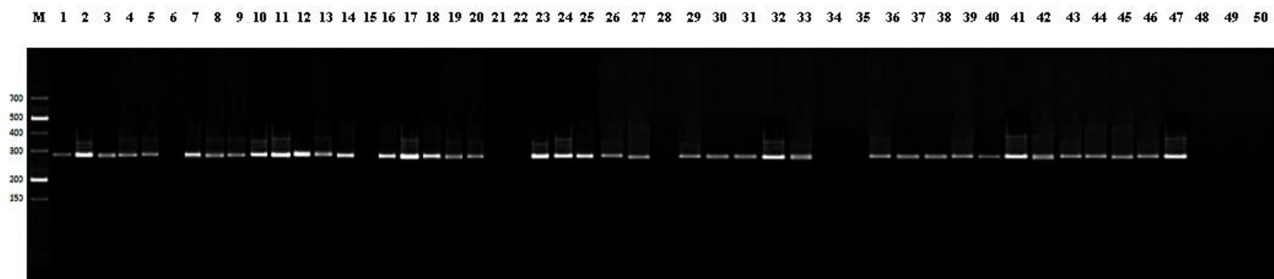
Cari tədqiqat işində eyni zamanda yenidoğulan 50 xəstə və 76 sağlam körpədə (kontrol) interleykin-1 geninin müxtəlif mövqelərinin tək nukleotid əvəzolunmaları ilə əlaqəli polimorfizmləri öyrənilmişdir. *IL-1* gen ailəsində nöqtəvi mutasiyalarla əlaqəli polimorfizmlərin müəyyən edilməsi məqsədilə *IL-1α* tənzimləyici geninin +4845 və promotor sahəsindəki -889 movqeyi, *IL-1β* tənzimləyici geninin +3954 və promotor nahiyyəsindəki -511, -31 mövqeləri, *IL-RA* geninin isə +2018 mövqeyində mövcud nukleotid cütləri müəyyənləşdirilmişdir. *IL-1* geninin müxtəlif mövqeləri üzrə sağlam və xəstə yenidoğulanlar arasında genotip və allel tezliklərinin analizinin nəticələri cədvəl 1-də verilmişdir.

Cədvəl 1.Yenidoğulan sağlam və xəstə körpələrin populyasiyalarında inteleykin-1 geninin tədqiq edilən müxtəlif mövqeləri üzrə genotip və allel tezlikləri

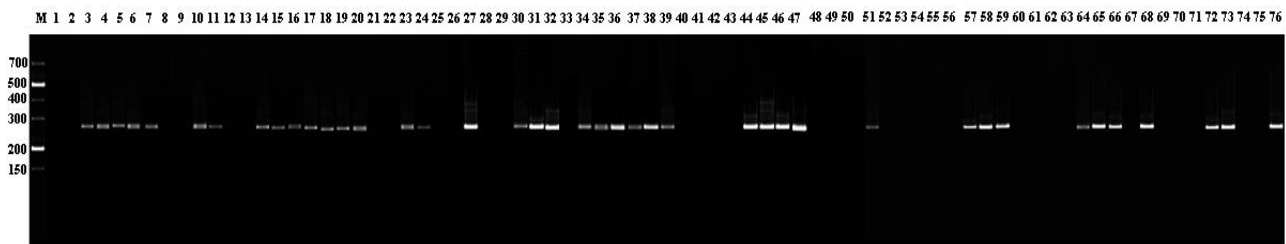
Genotip	Nəzarət qrup (n = 76)	Xəstə qrup (n = 50)
IL-1α (–889), n (%)		
CC	35 (46.1)	20 (40)
CT	33 (43.4)	22 (44)
TT	8 (10.5)	8 (16)
Allellərin tezliyi (%)		
C	51.5 (67.8)	31 (62)
T	24.5 (32.2)	19 (38)
Hardi-Vaynberq bərabərliyi	$0.971^{n.s}$	$0.870^{n.s}$
χ^2 testləri		
CC, CT, TT (additiv)	$0.617^{n.s}$	
CC, TT	$0.326^{n.s}$	
CC, CT+TT (dominant)	$0.503^{n.s}$	
CC+CT, TT (resessiv)	$0.367^{n.s}$	
C, T	$0.522^{n.s}$	
IL-1α (+4845), n (%)		
GG	42 (55.3)	22 (44)
GT	22 (28.9)	19 (38)
TT	12 (15.8)	9 (18)
Allellərin tezliyi (%)		
G	53 (69.7)	31.5 (63)
T	23 (30.3)	18.5 (37)
Hardi-Vaynberq bərabərliyi	$0.096^{n.s}$	$0.441^{n.s}$
χ^2 testləri		
GG, GT, TT (additiv)	$0.449^{n.s}$	
GG, TT	$0.483^{n.s}$	
GG, GT+TT (dominant)	$0.216^{n.s}$	
GG+GT, TT (resessiv)	$0.745^{n.s}$	
G, T	$0.412^{n.s}$	
IL-1β (–511), n (%)		
CC	20 (26.3)	29 (58)
CT	22 (29.0)	11 (22)
TT	34 (44.7)	10 (20)
Allellərin tezliyi (%)		
C	31 (40.8)	34.5 (69)
T	45 (59.2)	15.5 (31)
Hardi-Vaynberq bərabərliyi	0.020*	0.004**
χ^2 testləri		
CC, CT, TT (additiv)	0.001**	
CC, TT	0.000**	
CC, CT+TT (dominant)	0.000**	
CC+CT, TT (resessiv)	0.004**	
C, T	0.002**	
IL-1β (–31), n (%)		
CC	13 (17.1)	12 (24)
CT	30 (39.5)	16 (32)
TT	33 (43.4)	22 (44)
Allellərin tezliyi (%)		
C	28 (36.8)	20 (40)
T	48 (63.2)	30 (60)
χ^2 testləri		
Hardi-Vaynberq bərabərliyi	$0.620^{n.s}$	$0.061^{n.s}$
CC, CT, TT (additiv)	$0.553^{n.s}$	

CC, TT	0.502$^{n.s}$	
CC, CT+TT (dominant)	0.342$^{n.s}$	
CC+CT, TT (resessiv)	0.949$^{n.s}$	
C, T	0.721$^{n.s}$	
IL-1β (+3954), n (%)		
CC	40 (52.6)	26 (52)
CT	24 (31.6)	13 (26)
TT	12 (15.8)	11 (22)
Allellərin tezliyi (%)		
C	52 (68.4)	32.5 (65)
T	24 (31.6)	17.5 (35)
Hardi-Vaynberq bərabərliyi	0.187$^{n.s}$	0.008**
χ^2 testləri		
CC, CT, TT (additiv)	0.619$^{n.s}$	
CC, TT	0.480$^{n.s}$	
CC, CT+TT (dominant)	0.945$^{n.s}$	
CC+CT, TT (resessiv)	0.377$^{n.s}$	
C, T	0.663$^{n.s}$	
IL-1RA (+2018), n (%)		
CC	9 (11.8)	5 (10)
CT	28 (36.8)	14 (28)
TT	39 (51.4)	31 (62)
Allellərin tezliyi (%)		
C	23 (30.3)	12 (24)
T	53 (69.7)	38 (76)
Hardi-Vaynberq bərabərliyi	0.675$^{n.s}$	0.344$^{n.s}$
χ^2 testləri		
CC, CT, TT (additiv)	0.492$^{n.s}$	
CC, TT	0.554$^{n.s}$	
CC, CT+TT (dominant)	0.748$^{n.s}$	
CC+CT, TT (Resessiv)	0.238$^{n.s}$	
C, T	0.443$^{n.s}$	

İlk baxımdan sağlam və xəstə körpələr arasında hər bir mövqedə müəyyən fərqlər müəyyən olunmuşdur. Lakin SPSS-16 kompüter proqramı vasitəsilə χ^2 testindən istifadə olunması alınan fərqlərin əksəriyyətinin etibarlı olmadığını göstərmişdir. *IL-1α* geninin promotor sahəsindəki -889 mövqeyində CC və TT genotiplərinin tezlikləri arasındakı fərqlər 6%-ə bərabər olmuş və statistik cəhətdən etibarsız sayılmışdır. Eyni fikri *IL-1α*-nın +4845 mövqeyində yerləşən GG və TT genotipləri haqqında da söyləmək olar. Oxşar nəticələr *IL-1β* geninin +3954 və promotor nahiyyəsinin -31 mövqeyi, həmçinin *IL-RA* geninin +2018 mövqeyi üzrə də alınmışdır. Variantlar arasında təyin olunmuş fərqlərin 10%-ə qədər olmasına baxmayaraq, onların etibarlılığı təsdiq edilməmişdir. Beləliklə, tədqiqat zamanı interleykin-1 geninin promotor rayonundakı -511 mövqeyi istisna olmaqla, öyrənilən digər mövqelərin tək nukleotid polimorfizmləri ilə perinatal infeksiyalar arasında heç bir asılılıq müşahidə edilməmişdir. Vəziyyət *IL-1β* geninin promotor sahəsindəki -511 mövqeyində tamamilə dəyişilmişdir. Burada allellərin tezliyi dəyişilmiş və nəticə olaraq, iki qrupun (sağlam və xəstə) genotipləri arasında kəskin fərq müəyyən edilmişdir. *IL-1β* geninin promotor sahəsindəki -511 mövqeyində həm C allelinin, həm də CC genotipinin tezliyi xəstə körpələrdə sağlam körpələrdən statistik cəhətdən əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur (cədvəl 1). Sağlam körpələrin populyasiyasında isə *IL-1β* geninin promotor sahəsinin -511 mövqeyində T alleli və həmçinin TT genotipinin tezliyi xəstə körpə qrupu ilə müqayisədə yüksək olmuşdur. Şəkil 1 və 2-də, uyğun olaraq, yeni doğulmuş 50 xəstə və 76 sağlam körpədə *IL-1β* geninin promotor sahəsinin -551 mövqeyinin polimorfizmini təyin edən, C praymeri (279 n.c.) vasitəsilə amplifikasiya olunmuş DNT fraqmentlərini əks etdirən gel nümunələri verilmişdir.



Şəkil 1. Yenidoğulan xəstə körpələrdə *IL-1β* geninin promotor sahəsinin –551 mövqeyinin polimorfizmini təyin edən, C praymeri (279 n.c.) vasitəsilə amplifikasiya olunmuş DNT fraqmentləri.



Şəkil 2. Yenidoğulan sağlam körpələrdə *IL-1β* geninin promotor sahəsinin –551 mövqeyinin polimorfizmini təyin edən, C praymeri (279 n.c.) vasitəsilə amplifikasiya olunmuş DNT fraqmentləri.

Aparılmış tədqiqatın nəticəsi göstərir ki, *IL-1β* geninin promotor nahiyyəsinin -511 mövqeyində C allelinin olması bətndaxili infeksiyaların meydana çıxmasına səbəb olur. Əksinə olaraq, sağlam körpə populyasiyalarında T allelinin sıxlığının yüksək olması, bu allelin immun sisteminin güclənməsi ilə əlaqəli olduğunu göstərir. Cari tədqiqat işinin nəticələri, həmçinin bir çox ədəbiyyat məlumatları tək nukleotid səviyyəsində baş verən dəyişikliklərin müəyyən xəstəliklərin yaranmasının əsas səbəblərindən biri olduğunu göstərir. Beləliklə, əldə olunan nəticələrə əsaslanaraq, *IL-1β* geninin promotor sahəsinin -511 mövqeyində tək nukleotid əvəz-olunması ilə əlaqəli polimorfizmin mövcudluğunun perinatal infeksiyaların formalaşması və inkişafına təsir göstərdiyini, həmçinin infeksion xəstəliklərə yoluxma riskini dəfələrlə artırdığını ehtimal etmək olar. Bu faktlar yenidoğulan körpələrdə perinatal infeksiyaların proqnozlaşdırılmasında genomun *IL-1β* geninin promotor nahiyyəsinin -511 mövqeyinin tək nukleotid polimorfizmindən genetik marker kimi istifadə olunmasının məqsədəuyğunluğunu təsdiqləyir.

ƏDƏBİYYAT

Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Рудко А.А. (2006) Геномные основы подверженности к инфекционным заболеваниям. Вестник ВОГиС, **10(31)** : 41-46.

Долгих Т.И., Белкова Т.Н., Тирская Ю.И. др. (2011) Клинико-иммунологические аспекты внутриутробных инфекций с поражением центральной нервной системы у новорожденных. Цитокины и воспаление, **1:**12-17.

Долгих Т.И. (2012) Совершенствование лабораторной диагностики инфекционной патологии. Российский иммунологический журнал, **6 (14), 2 (1)** : 3-5.

Макконки Э. (2008) Геном человека. Москва:Техносфера, 288с.

Мироненко М.М., Долгих Т.И., Соколова Т.Ф. (2011) Полиморфизмы генов иммунного ответа как возможная причина антенатальной гибели плода. Российский вестник перинатологии и педиатрии, **56(2***)* : 20-22.

Рабсон А., Ройт А., Делвз П. (2006) Основы медицинской иммунологии. Пер. с англ. Москва: Бином, 319 с.

Шабалов Н.Н. (2012) Общебиологическая проблема: закономерности и их последствия перинатального инфицирования человека. Педиатрия, **91(3)** : 26-31.

Hallman M. (2012) Premature birth and diseases in premature infants: common genetic background? J Matern Fetal Neonatal Med. Apr. 25, Suppl. 1:21-4. doi: 10.3109 / 14767058. 2.667600.

Kang Y.A., Lee H.W., Kim Y.W. et al. (2009) Association between the -159C/T CD14 gene polymorphism and tuberculosis in a Korean population. FEMS. Immunol. Med. Microbiol., **6**: 371-374.
Georq Endre, Rodriq Maraileusu (2006) Polymorphisms in the Interleukin 1 Gene cluster in children and young adulty with systemic meningococcemiya, Phillipp Starke. Technical briets. Clinical Chemistry, **3:** 511-514.
Sata F., Toya S., Yamada H. et al. (2009) Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birth weight in a Japanese population. Mol. Hum. Reprod., **15:**121-130.
Schrder NW, Hermann C, Hamann L. (2003) High frequency of polymorphism Arg753 Gln of the Toll-like receptor-2 gene detected by a novel allele-specific PCR. J. Mol. Med., **6:** 368-372.
Simbirsev A.S., Gromova A.S., Timchuk L.E. et al (2005) Susceptibicity to chronic bacterial rhinosinusitis associased with the combination of interleukin 1 beta and interleukin 1 receptor antaqonist gene polimorphizm allels. Eupropean Respiratory J., Copenhaqen, 40-65.

Изучение Связи Между Перинатальной Инфекцией И Полиморфизмом Гена Интерлейкина-1 У Новорожденных

Н.Д.Рагимова

Научно-Исследовательский Институт Педиатрии имени К.Я.Фараджевой, Министерство Здравоохранения АР

Целью настоящего исследования было изучение связи между перинатальной инфекцией и полиморфизмом в промоторной части гена интерлейкина-1 у здоровых и больных новорожденных детей. При сравнении уровней интерлейкина-1β (*IL-1β*) у новорожденных (78 младенцев) в зависимости от этиологии установлено, что достоверно более высокий уровень *IL-1β* наблюдался у новорожденных со смешанной и бактериальной инфекцией, по сравнению с цитомегаловирусной. С целью выявления полиморфизма в семействе гена *IL-1*, связанные с заменой одного нуклеотида, были определены нуклеотидные последовательности в регуляторой части промотора гена *IL-1α* в позициях -889, +4845, *IL-1β* в позициях -511, -31, +3954 и IL-1RA в +2018. Установлено, что, за исключением -511 позиции, в остальных исследованных позициях не наблюдается статистически достоверная зависимость между полиморфизмом и перинатальными инфекциями. Частота С аллелей в *IL-1β* в -511 позиции была выше в значительной степени у больных новорожденных, по сравнению со здоровыми. На основании полученных результатов можно предположить, что наличие полиморфизма, связанного с заменой одного нуклеотида промотора гена *IL-1β* в позиции -511, оказывает влияние на формирование и развитие перинатальных инфекций, а также в несколько раз повышает риск заражение инфекционными заболеваниями.

Ключевые слова: *новорожденные, перинатальные инфекции, полиморфизм гена интерлейкина-1*

Study Of Assosation Between Polymorphism Of Interleukin-1 Gene And Perinatal Infections In Newborns

N.J.Rahimova

Research Institute of Pediatrics named after K.Y. Farajova, Ministry of Health, AR

The present research was conducted in order to investigate the existence of association between perinatal infections and polymorphism of interleukin-1 gene in healthy and ill newborns. The study of dependence of in-

terleukin-1β (*IL-1β*) level on etiological factors in newborns (78) showed the highest concentration of this protein during mixed and bacterial infection in comparison with *IL-1β* cytomegalovirus infection. In order to determine *IL-1* gene polymorphism, nucleotide sequences at -889 and +4845; -511, -31 and +3954, +2018 positions of *IL-1α*, *IL-1β* və *IL-1RA* regulator genes were defined, respectively. No statistically significant dependence was observed during research between perinatal infections and polymorphism of other studied positions, except -511 zone of interleukin-1 gene. C allele frequency at -511 position of *IL-1β* was considerably higher in ill infants than in healthy infants. The obtained results suggest that, existence of polymorphism associated with a single nucleotide substitution at -511 position of *IL-1β* gene affects the formation and development of perinatal infections as well as increases the risk of infection many times.

Key words: *newborns, perinatal infections, polymorphism of interleukin-1 gene*